

Synthese von 5α -Pregnen-(2)-dion-(1,20)

Teildruck der
INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde
vorgelegt der
Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Basel

von

WOLFGANG SCHÜTT
aus Kiel (Deutschland)

1950

Basel
Buchdruckerei Birkhäuser AG.
1961



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546715_0131

Synthese von 5α -Pregnen-(2)-dion-(1,20)

Teildruck der
INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde
vorgelegt der
Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Basel

von

WOLFGANG SCHÜTT

aus Kiel (Deutschland)



Basel
Buchdruckerei Birkhäuser AG.
1961

Genehmigt von der Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
auf Antrag der Herren Prof. Dr. T. REICHSTEIN und Dr. H. ERLNMEYER.

Basel, den 20. November 1958

Prof. Dr. K. MEYER
Dekan

Herrn WOLFGANG SCHÜTT wurde von der Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel am 20. November 1958 erlaubt, diesen Teildruck seiner am 20. November 1958 genehmigten Inauguraldissertation drucken zu lassen. Die vollinhaltliche Arbeit mit dem Titel:

«Synthese von 5 α -Pregnen-(2)-dion-(1,20)»

kann eingesehen oder entliehen werden:

1. im Organisch-chemischen Institut der Universität Basel,
2. in der Universitätsbibliothek Basel,
3. in der Schweizerischen Landesbibliothek in Bern.



Synthese von 5 α -Pregnen-(2)-dion-(1,20)^{1) 2)}

Steroide, 14. Mitteilung³⁾

Steroide, die eine Sauerstofffunktion in 1-Stellung tragen, sind in der Natur bisher selten angetroffen worden. Man kennt nur drei derartige Stoffe, nämlich die beiden digitaloiden Lactone (Cardenolide) Ouabagenin⁴⁾ und Acovenosigenin A⁵⁾ sowie Ruscogenin⁶⁾, einen Vertreter der Sapogeninreihe. Weitere 1-oxy-

¹⁾ Aus der Diss. W. SCHÜTT, Basel 1958.

²⁾ Ein Teil der Ergebnisse dieser Arbeit war Gegenstand einer vorläufigen Mitteilung; vgl. W. SCHÜTT & CH. TAMM, Chemistry & Ind. **1958**, 42.

³⁾ 13. Mitt.: W. SCHÜTT & CH. TAMM, Chemistry & Ind. **1958**, 42.

⁴⁾ C. MANNICH & G. SIEWERT, Ber. deutsch. chem. Ges. **75**, 737 (1942); K. FLOREY & M. EHRENSTEIN, J. org. Chemistry **19**, 1174 (1954); R. P. A. SNEEDEN & R. B. TURNER, J. Amer. chem. Soc. **77**, 130 (1955); CH. TAMM, Helv. **38**, 147 (1955); R. TSCHESCHE & G. SNATZKE, Chem. Ber. **88**, 1558 (1955); R. B. TURNER & J. A. MESCHINO, J. Amer. chem. Soc. **78**, 5130 (1956); CH. TAMM, G. VOLPP & G. BAUMGARTNER, Helv. **40**, 1469 (1957); G. VOLPP & CH. TAMM, Helv. **40**, 1860 (1957).

⁵⁾ J. v. EUW & T. REICHSTEIN, Helv. **33**, 485 (1950); CH. TAMM & T. REICHSTEIN, Helv. **34**, 1224 (1951); W. SCHLEGEL, CH. TAMM & T. REICHSTEIN, Helv. **38**, 1013 (1955).

⁶⁾ H. LAPIN & CH. SANNIÉ, Bull. Soc. chim. France **1955**, 1552; H. LAPIN, C. r. hebd. Séances Acad. Sci. **244**, 3065 (1957); W. R. BENN, F. COLTON & R. PAPPO, J. Amer. chem. Soc. **79**, 3920 (1957); A. L. NUSSBAUM, F. E. CARLON, D. GOULD, E. P. OLIVETO, E. B. HERSHBERG, M. L. GILMORE & W. CHARNEY, J. Amer. chem. Soc. **79**, 4814 (1957); D. BURN, B. ELLIS & V. PETROW, J. chem. Soc. **1958**, 795.

genierte Steroide sind jedoch auf synthetischem Wege erhalten worden. So sind jetzt entsprechende Derivate des Cholestans^{7) 8) 9)}, der 1-Oxo-5 α -Ätiansäure-methylester¹⁰⁾ sowie 1-oxygenierte 5 β -Ätiansäure-methylester¹¹⁾ bekannt geworden. Die Einführung einer Sauerstofffunktion in die 1-Stellung des Steroidgerüsts ist kürzlich auch mit Hilfe von Mikroorganismen bei 17 α , 21-Dihydroxypregnen-(4)-dion-(3, 20) (REICHSTEINS Subst. S)¹²⁾, 9 α -Fluor-hydrocortison¹³⁾ und in der Androstanreihe¹⁴⁾ gelungen.

In dieser Arbeit berichten wir über die Herstellung von 1-oxygenierten Derivaten des 5 α -Pregnans, insbesondere über die Synthese von 5 α -Pregnen-(2)-dion-(1, 20) (XXII). XXII ist strukturisomer mit Progesteron. Statt einer Δ^4 -ungesättigten-3-Ketongruppierung besitzt XXII eine Δ^2 -1-Ketongruppierung. Es schien uns interessant zu prüfen, ob und wie durch diese Verschiebung die physiologischen Eigenschaften des Progesterons verändert werden.

Als Ausgangsmaterial für diese Versuche wählten wir das bekannte 5 α -Pregnen-(1)-dion-(3, 20) (I)¹⁵⁾. I liess sich mit alkalischem H₂O₂ bei 20° (Methode von WEITZ & SCHEFFER¹⁶⁾) glatt in das Epoxy-Keton II überführen. Auf Grund der Erfahrungen in der Cholestan-⁷⁾ und der 5 α -Ätiansäure-methylester-Reihe¹⁰⁾ sowie der im folgenden beschriebenen Reaktionen besitzt der Oxydring die 1, 2 α -Konfiguration. Die Reduktion des Epoxyketons II mit LiAlH₄ in siedendem Äther lieferte ein Gemisch von vier isomeren Triolen, das nach vieler Mühe durch wiederholte Chromatographie an Al₂O₃ und schliesslich mit Hilfe der präparativen Papierchromatographie vollständig in die reinen krist. Komponenten zerlegt werden konnte. Das Verhalten der Triole bei der Adsorptions- und Papierchromatographie wird noch in einem späteren Abschnitt dieser Arbeit diskutiert werden. Alle vier Triole lieferten beim Erhitzen mit Acetanhydrid und Pyridin auf 140–145° während 1 Std. die entsprechenden Triacetyl-derivate. Die physikalischen Eigenschaften der freien Triole und der genannten Derivate sind in Tab. 1 zusammengestellt. Ihre Konstitution liess sich in folgender Weise ableiten:

Unter der Voraussetzung, dass die reduktive Öffnung des Oxydrings durch LiAlH₄ wie in den früheren analogen Fällen^{7) 10)} die axiale 1 α -Hydroxygruppe ergibt (der Regel von FÜRST & SCOTONI¹⁷⁾ folgend), sind theoretisch vier

7) P. STRIEBEL & CH. TAMM, *Helv.* **37**, 1094 (1954).

8) PL. A. PLATTNER, A. FÜRST & H. ELS, *Helv.* **37**, 1399 (1954).

9) H. B. HENBEST & R. A. L. WILSON, *J. chem. Soc.* **1956**, 3289.

10) F. SALLMANN & CH. TAMM, *Helv.* **39**, 1340 (1956).

11) W. SCHLEGEL & CH. TAMM, *Helv.* **40**, 160 (1957).

12) G. GREENSPAN, C. P. SCHAFFNER, W. CHARNEY, H. L. HERZOG & E. B. HERSHBERG, *J. Amer. chem. Soc.* **79**, 3922 (1957).

13) W. J. McALEER, M. A. KOZLOWSKI, T. H. STOUTD & J. M. CHERMERDA, *J. org. Chemistry* **23**, 508 (1958).

14) R. M. DODSON, A. H. GOLDKAMP & R. D. MUIR, *J. Amer. chem. Soc.* **79**, 3921 (1957).

15) a) A. BUTENANDT, L. MAMOLI, H. DANNENBERG, L. W. MASCH & J. PALAND, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **72**, 1617 (1939); vgl. auch b) M. RUBIN, H. WISKINSKY & F. BOMPARD, *J. Amer. chem. Soc.* **73**, 2338 (1951).

16) E. WEITZ & A. SCHEFFER, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **54**, 2327 (1921).

17) A. FÜRST & R. SCOTONI, *Helv.* **36**, 1332 (1953).

1 α ,3,20-Trihydroxy-Verbindungen zu erwarten, die sich durch Raumisomerie an C-3 und C-20 voneinander unterscheiden. Die weiteren Versuche (siehe unten) zeigten, dass auch im vorliegenden Fall diese Annahme richtig war.

Tabelle 1. *Physikalische Eigenschaften der 5 α -Pregnan-triole-(1 α ,3,20) und ihrer Triacetylderivate*

Triol	Smp.	$[\alpha]_D$	Rf-Wert im System Fmd:Chf	Anteil bei LiAlH ₄ - Redukt. von II
5 α -Pregnan-triol-(1 α ,3 α ,20 α) (III) Triacetylderivat IV	239–241° 159–160°	+41° (Me) +45° (Chf)	0,91	9%
5 α -Pregnan-triol-(1 α ,3 α ,20 β) (VII) Triacetylderivat VIII	267–268° 204–208°	+40° (Py) +70° (Chf)	0,94	24%
5 α -Pregnan-triol-(1 α ,3 β ,20 α) (IX) Triacetylderivat X	215–216° amorph	+21° (Me) —	0,63	13%
5 α -Pregnan-triol-(1 α ,3 β ,20 β) (V) Triacetylderivat VI	238–239° 175–179°	+13° (Me) +37° (Chf)	0,73	46%

Das *Triol* vom Smp. 238–239° war am leichtesten in reiner Form abtrennbar und stellte das Hauptprodukt dar. Wir erteilen ihm die Konstitution des 5 α -Pregnan-triols-(1 α ,3 β ,20 β) (V), denn es ist bekannt, dass 1. 1,2 α -Epoxy-3-ketone durch LiAlH₄-Reduktion hauptsächlich in 1 α ,3 β -Diole (axial-äquatoriale Konfiguration) übergehen (die isomeren 1 α ,3 α -Diole werden ebenfalls, aber in geringerer Menge gebildet), wenn die Ringe A und B *trans*-verknüpft sind (5 α -Reihe)⁷⁾¹⁰⁾ und dass 2. die Reduktion von 20-Ketonen mit Metallhydriden vorwiegend 20 β -Hydroxyderivate ergibt¹⁸⁾. Dafür sprechen auch die weiteren Umsetzungen mit dem Triol. Diese bestanden zunächst in der partiellen Acetylierung der 3-Hydroxygruppe. Die Festlegung der günstigsten Reaktionsbedingungen bedurfte mehrerer Versuche, über deren Resultate Tabelle II orientiert. Aus ihr ist ersichtlich, dass die Behandlung mit Eisessig und 10 Mol. Acetanhydrid bei 60° während 2 Std. im Gegensatz zu früheren Fällen⁷⁾¹⁰⁾ neben unverändertem Ausgangsmaterial in der Hauptsache das für die weiteren Umsetzungen unbrauchbare 20 β -Acetoxy-5 α -pregnan-diol-(1 α ,3 β) (XI) und nur etwa 20% des erwünschten Diacetylderivats XII ergab (vgl. Versuch 1) (Konstitutionsbeweise für XI und XII siehe unten). XII kristallisierte bisher nicht. Die Erhöhung der Konzentration von Acetanhydrid und Eisessig sowie der Reaktionszeit ergab wohl eine Verbesserung der Ausbeute an Diacetylderivat XII auf 50%; daneben wurden aber immer noch Spuren von freiem Triol, ferner etwa 30% des Monoacetylderivats XI und Triacetylderivat VI erhalten (vgl. Versuche 2 und 3). Sämtliche Acetylierungsgemische liessen sich erfreulicherweise ohne Schwierigkeiten durch Chromatographie an Al₂O₃ trennen. Viel günstigere Resultate erzielten wir aber bei der Acetylierung mit Acetanhydrid-

¹⁸⁾ a) W. KLYNE & E. MILLER, J. chem. Soc. 1950, 1972; b) W. SCHÜTT & CH. TAMM, Helv. 41, 1751 (1958).

Pyridin bei 0° (vgl. Versuche 4 und 5), wobei sich eine Reaktionsdauer von 24 Std. am geeignetsten erwies (Versuch 5). Das Diacetat XII wurde als Hauptprodukt in 70% Ausbeute gebildet; das Triacetylderivat VI war das einzige fassbare Nebenprodukt. Oxydation des so erhaltenen Diacetylderivats XII mit CrO_3 -Eisessig bei 20° ergab in guter Ausbeute das krist. Diacetoxy-keton XVI. Sein UV.-Spektrum in Alkohol zeigte das für die 1-Ketogruppe charakteristische (vgl. ¹⁰), relativ langwellige Maximum bei 294 m μ ($\log \varepsilon = 1,72$) (vgl. Fig. 1). Typisch war auch das IR.-Spektrum (siehe Fig. 2), das in CS_2 -Lösung eine Doppelbande bei 5,74 μ und 5,78 μ (C=O, zwei Acetylgruppen) sowie ein Maximum bei 5,85 μ (C=O, 1-Keton) zeigte. Zudem trat im 8 μ -Gebiet eine aufgespaltene Acetatbande auf. Die 3 β -Acetoxygruppe liess sich in XVI durch Behandlung mit Al_2O_3 ¹⁹ glatt eliminieren, wodurch 20 β -Acetoxy-5 α -pregnen-(2)-on-(1) (XVII) entstand. Das Vorliegen des Δ^2 -1-Ketons war aus dem typischen intensiven UV.-Absorptionsmaximum bei 224 m μ ($\log \varepsilon = 3,91$) (Alkohol) (vgl. Fig. 1) ersichtlich. Damit sind die 3- und 20-Stellung der beiden Acetoxygruppen im Diacetat XII eindeutig festgelegt. Die Entfernung der Acetylgruppe aus XVII gelang durch Methanolyse mit 5-proz. HCl in Methanol bei 20°. Der Alkohol XIX wurde nur in amorpher Form gewonnen. Behandlung von XIX

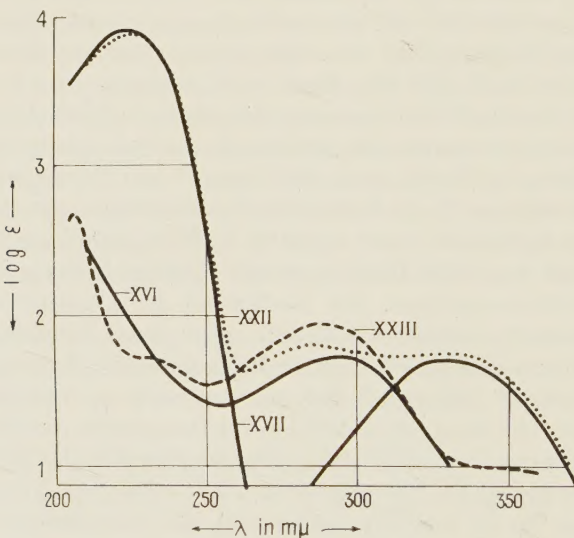


Fig. 1

UV.-Absorptionsspektren in Alkohol^{19a)}

Kurve XVI: 3 β , 20 β -Diacetoxy-5 α -pregnan-on-(1) (XVI), ber. auf $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{O}_5$.

Kurve XVII: 20 β -Acetoxy-5 α -pregnen-(2)-on-(1) (XVII), ber. auf $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_3$.

Kurve XXII: 5 α -Pregnen-(2)-dion-(1, 20) (XXII), ber. auf $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_2$.

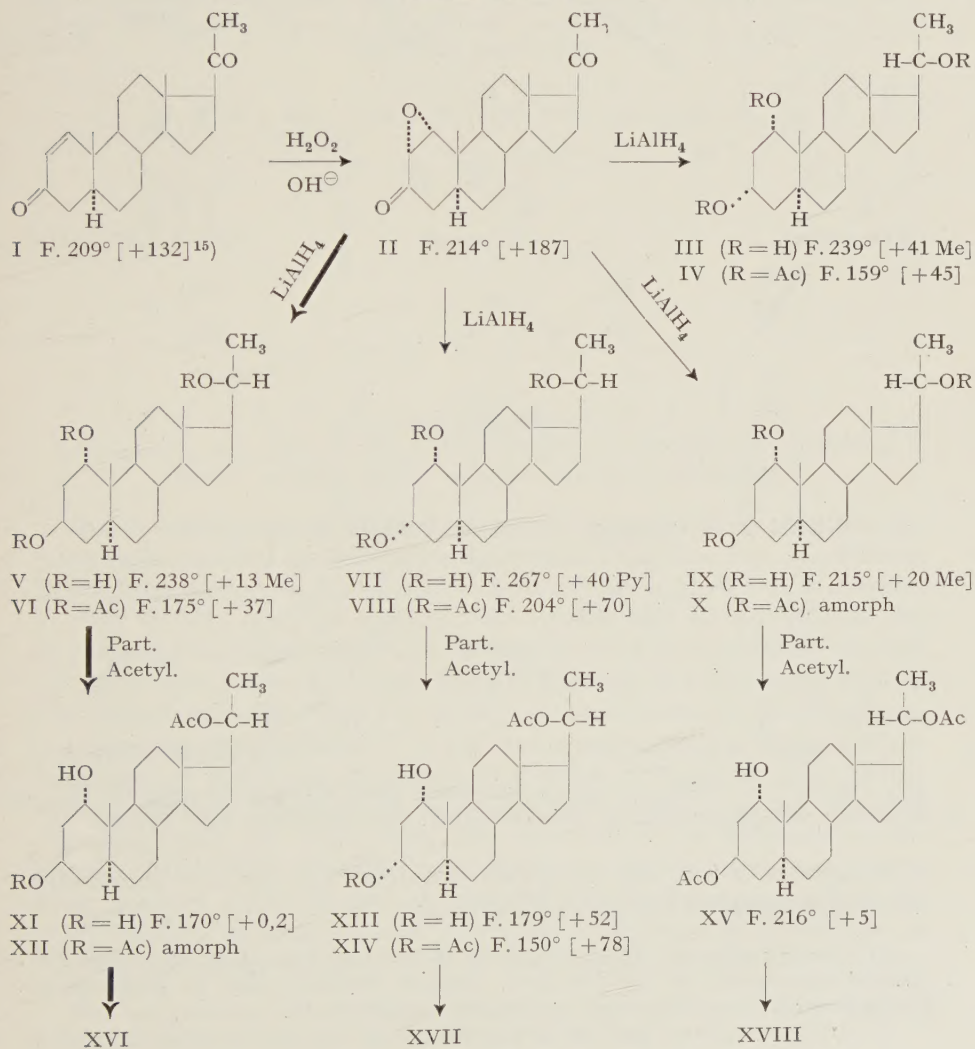
Kurve XXIII: 5 α -Pregnan-dion-(1, 20) (XXIII), ber. auf $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_2$.

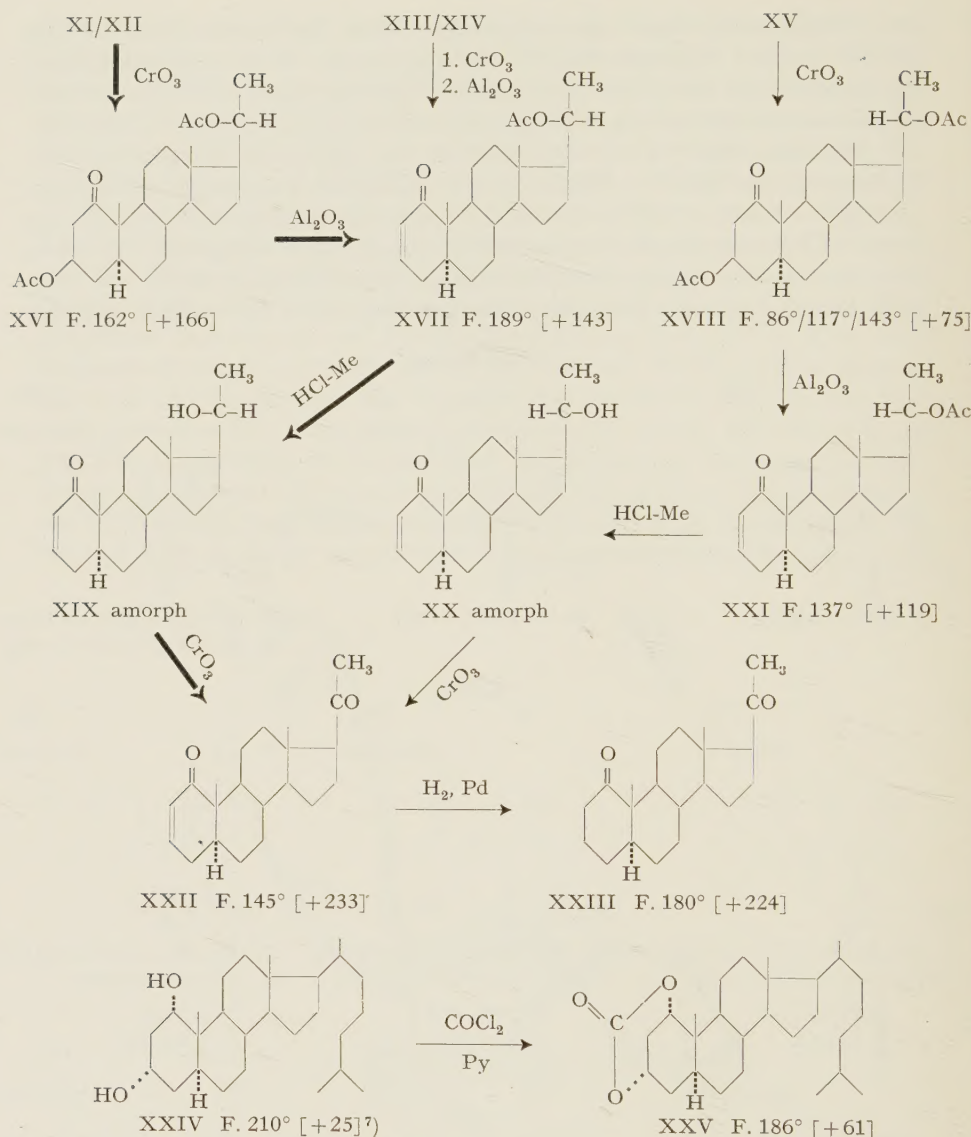
¹⁹⁾ Analoge Beispiele für diese Methode vgl. 7) und 12).

^{19a)} Aufgenommen von den Herren G. ROTZLER und K. STICH mit einem Unicam-SP-500-Spektrophotometer mit Sekundär-Elektronen-Vervielfacher I P 28.

mit CrO_3 -Eisessig ergab das gewünschte krist. 5α -Pregnen-(2)-dion-(1,20) (XXII) in guter Ausbeute. Das UV.-Spektrum zeigte in alkoholischer Lösung wie erwartet ein intensives Maximum bei $226\text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 3,89$) sowie zwei schwächere bei $286\text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 1,82$) (20-Keton) und $335\text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 1,75$). Das IR.-Spektrum (vgl. Fig. 3) wies ebenfalls die erwarteten Maxima auf. Die Hydrierung von XXII in Alkohol mit Pd-Kohle als Katalysator führte zum gesättigten Diketon XXIII, das im UV. nur noch ein Maximum bei $287\text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 1,93$) zeigte, dessen Intensität 2 Carbonylgruppen entsprach. Die Kurve setzt sich aus den Absorptionen der beiden Carbonylgruppen zusammen. Deshalb befindet sich ihr Maximum zwischen denjenigen der 1-Keto- und der

Formelschema 1





Ac = $\text{CH}_3\text{CO}-$. Die Zahlen in eckigen Klammern geben die spez. Drehung für Na-Licht in Chloroform als Lösungsmittel an. Sonst bedeuten: Me = Methanol, Py = Pyridin.

20-Ketogruppe²⁰⁾ (vgl. Fig. 1). Im IR.-Spektrum war nur noch eine C=O-Streckschwingung bei $5,88 \mu$ (in CS_2) sichtbar.

²⁰⁾ 1-Ketosteroide der 5 α -Reihe zeigen in alkoholischer Lösung im allgemeinen ein Absorptionsmaximum bei 296–298 $m\mu$ ¹⁰⁾, während 20-Ketosteroide in alkoholischer Lösung in der Regel das Maximum bei 282–285 $m\mu$ aufweisen²¹⁾.

²¹⁾ L. DORFMAN, Chem. Reviews **53**, 47 (1953).

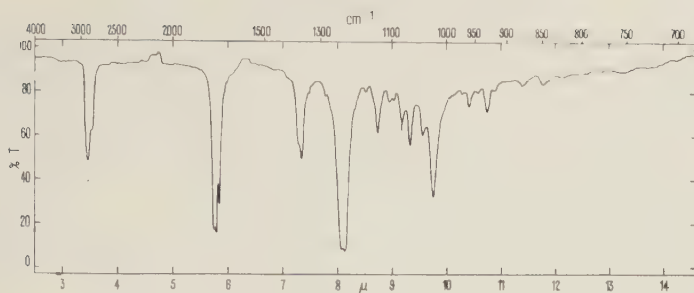


Fig. 2

IR.-Absorptionsspektrum^{21b)}

3 β ,20 β -Diacetoxy-5 α -pregnan-ol(1) (XVI) in CH₂Cl₂-Lösung; c = 0,055 Mol/l; d = 0,2 mm. Banden bei 5,74 μ und 5,78 μ (C = O, Acetyl); 5,85 μ (C = O, 1-Keton); 8,06 μ und 8,12–8,13 μ (Acetat)

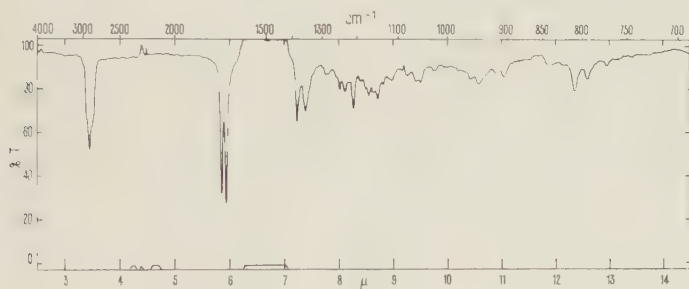


Fig. 3

IR.-Absorptionsspektrum^{21b)}

5 α -Pregnen-(2)-dion-(1,20) (XXII) in CS₂-Lösung; c = 0,0574 Mol/l; d = 0,208 mm. Banden bei 5,86 μ (C = O, 1-Keton) und 5,94 μ (Δ^2 -1-Keton)

Mit diesen Reaktionen ist die Konstitution des ersten Triols sichergestellt. Wir wenden uns jetzt der Aufklärung des zweiten *Triols vom Smp. 267–268°* zu. Es wurde bei der LiAlH₄-Reduktion des Epoxy-Diketons II als zweitwichtigstes Produkt in 24% Ausbeute gebildet. Wir erteilen ihm die Konstitution des 5 α -Pregnan-triols-(1 α ,3 α ,20 β) (VII). Vom ersten Triol V unterscheidet sich VII nur durch Epimerie an C-3. Dies konnte in folgender Weise bewiesen werden. Die Überführung des Triols VII in ein 3,20-Diacetylderivat erwies sich als bedeutend schwieriger als bei V, da jetzt beide Hydroxyle des Ringes A axiale Konfiguration aufwiesen. Sie gelang aber durch Behandlung von VII mit Acetanhydrid und Pyridin bei 0°. Es resultierte ein Gemisch, aus dem sich nach Chromatographie an Al₂O₃ 33% des erwünschten 3 α ,20 β -Diacetoxy-5 α -pregnan-ol-(1 α) (XIV) sowie 25% eines Monoacetylderivats abtrennen liessen. Beim letzteren dürfte es sich um das 20 β -Acetoxy-5 α -pregnan-diol-(1 α ,3 α) (XIII) handeln, da nach den oben erwähnten Erfahrungen die HO-Gruppe an C-20 am schnellsten acetyliert wird. In den Mengen der erhaltenen Acetylie-

^{21b)} Aufgenommen von den Herren G. ROTZLER und K. STICH mit einem PERKIN-ELMER-IR.-Spektrophotometer, Modell 21, und NaCl-Prisma.

Tabelle 2. *Versuche zur partiellen Acetylierung von 5 α -Pregnan-triol-(1 α , 3 β , 20 β) (V)*

Versuch Nr.	Acetylierungsmittel (molares Verhältnis, bezogen auf 1 Mol Triol)	Zeit	Temp.	Reaktionsprodukte in Prozentausbeute (Reihenfolge: abnehmende Eluierbarkeit von Al ₂ O ₃)
1	Eisessig-Acetanhydrid (25:10)	2 Std.	60°	20% 3 β , 20 β -Diacetoxy-5 α -pregnan-ol-(1 α) (XII) 50% 20 β -Acetoxy-5 α -pregnan-diol-(1 α , 3 β) (XI) 30% 5 α -Pregnan-triol-(1 α , 3 β , 20 β) (V)
2*)	Eisessig-Acetanhydrid (110:65)	3 Std.	60°	8% 1 α , 3 β , 20 β -Triacetoxy-5 α -pregnan (VI) 60% 3 β , 20 β -Diacetoxy-5 α -pregnan-ol-(1 α) (XII) 20% 20 β -Acetoxy-5 α -pregnan-diol-(1 α , 3 β) (XI) 10% 5 α -Pregnan-triol-(1 α , 3 β , 20 β) (V)
3	Eisessig-Acetanhydrid (110:65)	5 Std.	60°	50% 3 β , 20 β -Diacetoxy-5 α -pregnan-ol-(1 α) (XII) 40% 20 β -Acetoxy-5 α -pregnan-diol-(1 α , 3 β) (XI) 10% 5 α -Pregnan-triol-(1 α , 3 β , 20 β) (V)
4	Acetanhydrid-Pyridin (50:85)	72 Std.	0°	57% 1 α , 3 β , 20 β -Triacetoxy-5 α -pregnan (VI) 43% 3 β , 20 β -Diacetoxy-5 α -pregnan-ol-(1 α) (XII)
5	Acetanhydrid-Pyridin (50:85)	24 Std.	0°	25% 1 α , 3 β , 20 β -Triacetoxy-5 α -pregnan (VI) 70% 3 β , 20 β -Diacetoxy-5 α -pregnan-ol-(1 α) (XII)

*) Als Ausgangsmaterial diente das Acetylierungsgemisch von Versuch 1, bestehend aus ca. 50% 20 β -Acetoxy-5 α -pregnan-diol-(1 α , 3 β) (XI), 20% 3 β , 20 β -Diacetoxy-5 α -pregnan-ol-(1 α) (XII) und 30% 5 α -Pregnan-triol-(1 α , 3 β , 20 β) (V).

rungsprodukte spiegelt sich die im Vergleich zum epimeren Triol V erschwerte Acetylierbarkeit der HO-Gruppe an C-3 wieder. Das Diacetat XIV lieferte bei der Oxydation mit CrO_3 -Eisessig und anschliessender Behandlung mit Al_2O_3 ein Δ^2 -1-Keton, das nach Smp. und Misch-Smp. mit dem bereits erhaltenen 20β -Acetoxy- 5α -pregnen-(2)-on-(1) (XVII) identisch war.

Bei den beiden weiteren Triolen, von denen nur relativ geringe Mengen bei der LiAlH_4 -Reduktion von II gebildet worden sind, muss es sich um ein analoges Epimerenpaar, dessen HO-Gruppe an C-20 aber α -ständig ist, handeln. Die partielle Acetylierung des dritten *Triols vom Smp.* 215 – 216° mit Acetanhydrid und Pyridin bei 0° verlief sehr ähnlich wie beim $1\alpha, 3\beta, 20\beta$ -Triol V, indem etwa 20% des Triacetylderivats und etwa 40% eines Diacetylderivats resultierten. Auf Grund dieses Verhaltens und der folgenden Reaktionen kommt dem Triol Formel IX des 5α -Pregnan-triols ($1\alpha, 3\beta, 20\alpha$) und dem Diacetylderivat die Konstitution des $3\beta, 20\alpha$ -Diacetoxy- 5α -pregnan-ol-(1α) (XV) zu. Nach CrO_3 -Oxydation von XV liess sich das gesättigte Diacetoxy-keton XVIII fassen. Beim Kontakt mit Al_2O_3 ging es in das ungesättigte Monoacetoxy-keton XXI über, das vom isomeren Keton XVII verschieden war. XVII und XXI unterscheiden sich somit nur durch Epimerie an C-20. Das erhaltene 20α -Acetoxy- 5α -pregnen-(2)-on-(1) (XXI) wurde zur Sicherheit durch Behandeln mit methanolischem HCl in das Hydroxy-keton XX (amorph) und letzteres mit CrO_3 -Eisessig in das ungesättigte Diketon XXII übergeführt. Damit ist auch die Konstitution des dritten Triols IX bewiesen. *Per exclusionem* ist auch die Strukturformel des vierten *Triols vom Smp.* 239 – 241° gesichert. Es handelt sich um das 5α -Pregnan-triol-($1\alpha, 3\alpha, 20\alpha$) (III).

Wir wollten die bisaxiale Anordnung der beiden Hydroxyle an C-1 und C-3 in den beiden Triolen III und VII durch eine Ringschlussreaktion weiter erhärten. In einem Vorversuch setzten wir Cholestan-diol-($1\alpha, 3\alpha$) (XXIV), das als Modell diente, mit Phosgen in Pyridin um²²). Wir erhielten zwar das gewünschte Cyclo-carbonat XXV; doch war die Ausbeute zu klein, um die Reaktion auf die Triole, von denen nur geringe Mengen zur Verfügung standen, übertragen zu dürfen²³).

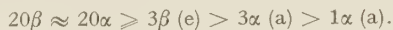
Über die prozentuale Verteilung der vier Triole, wie sie sich bei der LiAlH_4 -Reduktion des Epoxydiketons II ergeben hat, ist folgendes zu bemerken: Das Verhältnis zwischen 3α -OH und 3β -OH mit den relativ grossen Anteilen an axialen 3α -Epimeren entspricht den Zahlen, die bei der analogen Reduktion des 1,2 α -Oxido-3-keto-cholestans⁷) und des 1,2 α -Oxido-3-keto- 5α -ätiansäuremethylesters¹⁰) gefunden worden sind. (Über die Gründe vgl. die frühere Dis-

²²) Diese Reaktion ist mit Erfolg zuerst bei $3\beta, 5\beta$ -Dihydroxysteroiden verwendet worden, vgl. PL. A. PLATTNER, A. SEGRE & O. ERNST, *Helv.* **30**, 1432 (1947); P. SPEISER & T. REICHSTEIN, *Helv.* **30**, 2143 (1947); P. B. D. DE LA MARE, W. KLYNE, D. J. MILLER, J. G. PRITCHARD & D. WATSON, *J. chem. Soc.* **1956**, 1813; G. VOLPP & CH. TAMM, *Helv.* **40**, 1860 (1957), und dann auch bei $1\beta, 3\beta$ -Dihydroxy- 5β -steroiden (vgl. W. SCHLEGEL, CH. TAMM & T. REICHSTEIN, *Helv.* **38**, 1013 (1955)).

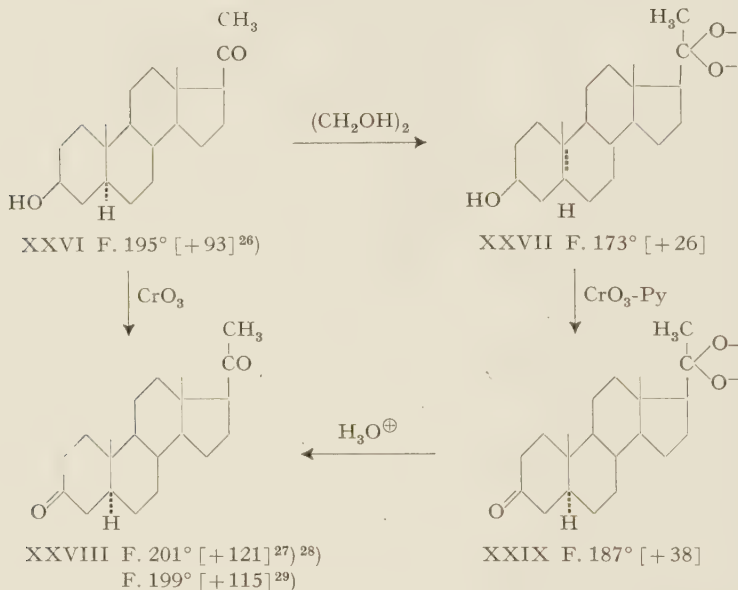
²³) Ein Ringschluss mit Thionylchlorid zu einer cyclischen Sulfit wurde nicht versucht, da bei der Übertragung der Reaktion auf die Triole unerwünschte Komplikationen mit dem 20-Hydroxyl (Substitution oder Eliminierung) zu erwarten wären.

kussion⁷⁾.) Die Bildung von insgesamt 22% 20 α -OH ist jedoch im Vergleich zu den bisherigen Erfahrungen bei der Reduktion von gesättigten 20-Ketosteroiden überraschend hoch²⁴⁾. Die Gründe sind uns noch unbekannt.

Aus den vielen Acetylierungsversuchen ergibt sich für die Acetylierbarkeit der drei Hydroxyle die nachstehende Reihenfolge²⁵⁾:



Formelschema 2



Die Bildung von vier isomeren Triolen bei der LiAlH_4 -Reduktion des Epoxydiketons II, deren Trennung sich äusserst mühsam gestaltet hatte und deshalb die schwierigste Stufe in der Synthese des 5 α -Pregnen-(2)-dions-(1,20) (XXII) darstellt, legte den Gedanken nahe, durch eine vorübergehende Blockierung (z. B. durch Ketalisierung) der 20-Ketogruppe die Entstehung eines neuen Asymmetriezentrums an diesem C-Atom zu verhindern. Es wären dann nur noch zwei an C-3 epimere Triole zu trennen. Zu diesem Zweck führten wir 5 α -Pregnan-ol-(3 β)-on-(20) (XXVI) in das Äthylenketal XXVII über, das noch

²⁴⁾ Vgl. z. B. die LiAlH_4 -Reduktion von Pregnen-(5)-ol-(3 β)-on-(20), bei der KLYNE & MILLER^{18a)} 68% 20 β -Hydroxy-Verbindung isolierten. Über die Menge des 20 α -Epimeren wird nichts gesagt. Vgl. ferner unsere nachstehende Mitteilung^{18b)}, in der wir die LiAlH_4 -Reduktion von 3 α -Acetoxy-5 α -pregnan-on-(20) beschreiben, wobei fast ausschliesslich 5 α -Pregnan-diol-(3 α ,20 β) resultierte.

²⁵⁾ Es bedeuten: (e) = äquatorial und (a) = axial.

²⁶⁾ A. RUFF & T. REICHSTEIN, *Helv.* **34**, 70 (1951).

²⁷⁾ A. BUTENANDT & U. WESTPHAL, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **67**, 1440 (1934).

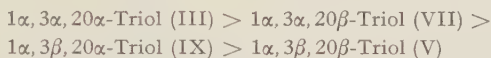
²⁸⁾ D. H. R. BARTON & J. D. COX, *J. chem. Soc.* **1948**, 783.

²⁹⁾ Eigene Messung.

unbekannt ist. Die Behandlung von XXVII mit CrO_3 -Pyridin-Komplex³⁰⁾ ergab das 20-Äthylen-ketal des 5 α -Pregnan-dions-(3, 20) (XXIX). Bei der Entketalisierung mit Säure wurde das bekannte Diketon XXVIII erhalten. Wir versuchten nun im Ketal XXIX die Doppelbindung in 1-Stellung in üblicher Weise durch Bromierung der 2-Stellung und anschliessende HBr-Abspaltung einzuführen. Dies gelang jedoch nicht, da bereits bei der Behandlung von XXIX mit Br_2 in Eisessig in Gegenwart von wenig HBr die Ketalgruppe abgespalten wurde. Es resultierte 2 α -Brom-5 α -pregnan-dion-(3, 20). Pufferung des Reaktionsgemisches mit Natriumacetat konnte den Verlust der Schutzgruppe nicht verhindern.

Al_2O_3 -Chromatographie und Papierchromatographie der vier isomeren 1 α , 3, 20-Triole III, V, VII und IX

1. Bei der Chromatographie an Al_2O_3 ergab sich für die vier Triole folgende Sequenz, geordnet nach abnehmender Eluierbarkeit bzw. gesteigerter Haftfestigkeit:



Die Unterschiede zwischen den beiden ersten leichter eluierbaren Triolen III und VII und zwischen IX und V waren wenig ausgeprägt, doch genügend gross, um die Trennung zu ermöglichen. Die beiden Paare unterscheiden sich unter sich auch nur durch die Epimerie an C-20, wobei das 20 α -Isomere vor dem 20 β -Isomeren eluiert wird. Viel grösser war der Unterschied in der Haftfestigkeit zwischen den Triolen, die sich durch Epimerie an C-3 voneinander unterscheiden, also zwischen III und IX bzw. V und VII. In Übereinstimmung mit der allgemeinen Erfahrung wurden die Epimeren mit axialen 3 α -Hydroxygruppen rascher von der Säule abgelöst als die entsprechenden Isomeren mit 3 β -Hydroxygruppen. Beim Isomerenpaar VII und IX wurde jedoch dieser Unterschied an C-3 durch die verschiedene Konfiguration an C-20 fast rückgängig wettgemacht, so dass diese Triole erst durch Verteilungschromatographie vollständig voneinander getrennt werden konnten.

2. Für die Papierchromatographie der Triole erwies sich ein ZAFFARONI-System³¹⁾, nämlich Formamid als ruhende Phase und Chloroform als mobile Phase, am zweckmässigsten. Zum Sichtbarmachen der Flecken wurden die gut getrockneten Papiere mit einer gesättigten Lösung von SbCl_3 in Chloroform³²⁾ behandelt und anschliessend auf 80–90° erhitzt. Aus Fig. 4 bzw. Tab. 3 ist ersichtlich, dass die beiden Triole III und VII mit einer axialen HO-Gruppe an C-3 bedeutend rascher wandern als die beiden Epimeren IX und V mit äquatorialer HO-Gruppe an C-3. Die räumliche Anordnung der HO-Gruppe an C-20 beeinflusst die Laufgeschwindigkeit dieser Stoffe nur wenig. Die an Al_2O_3 nicht

³⁰⁾ G. I. POOS, G. E. ARTH, R. E. BEYLER & L. H. SARETT, J. Amer. chem. Soc. **75** 422 (1953).

³¹⁾ A. ZAFFARONI, R. B. BURTON & E. H. KEUTMANN, J. biol. Chemistry **177**, 109 (1949); Science **111**, 6 (1950).

³²⁾ R. NEHER & A. WETTSTEIN, Helv. **34**, 2278 (1951).

trennbaren Triole VII und IX liessen sich in diesem System in präparativem Maßstab glatt voneinander trennen.



Fig. 4
Papierchromatogramm
der vier isomeren $1\alpha, 3, 20$ -Triole.
System: Formamid / Chloroform,
Laufzeit 2 Std. bei 20°
1 = 0,05 mg $1\alpha, 3\beta, 20\beta$ -Triol (V)
2 = 0,05 mg $1\alpha, 3\alpha, 20\beta$ -Triol (VII)
3 = 0,05 mg $1\alpha, 3\beta, 20\alpha$ -Triol (IX)
4 = 0,05 mg $1\alpha, 3\alpha, 20\alpha$ -Triol (III)

Tabelle 3

Triol	Rf-Wert im System Formamid-Chloroform
$1\alpha, 3\beta, 20\beta$ (V)	0,73
$1\alpha, 3\alpha, 20\beta$ (VII)	0,94
$1\alpha, 3\beta, 20\alpha$ (IX)	0,63
$1\alpha, 3\alpha, 20\alpha$ (III)	0,91

Die CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel, hatte die Freundlichkeit, 5α -Pregnen-(2)-dion-(1,20) (XXII) auf Progesteron-Wirkung zu prüfen. Sie fand, dass XXII im CLAUBERG-Test am Kaninchen in Dosen bis zu 3 mg keinen gestagenen Effekt zeigt. Für diesen scheint offenbar die Anwesenheit der Δ^4 -3-Ketongruppe unerlässlich zu sein, da bekanntlich auch das Analogon mit der Δ^1 -3-Ketongruppe unwirksam ist.

Wir danken Herrn Prof. T. REICHSTEIN für das Interesse, das er unserer Arbeit entgegengebracht hat. Ferner danken wir dem «SCHWEIZERISCHEN NATIONALFONDS ZUR FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN FORSCHUNG» für die gewährte Unterstützung sowie der CIBA-AKTIENGESELLSCHAFT für die Überlassung grösserer Mengen von Pregnen-(5)-ol-(3β)-on-(20), das als Ausgangsmaterial diente, und für die biologische Prüfung von 5α -Pregnen-(2)-dion-(1,20) (XXII).

Experimenteller Teil

Alle Smp. wurden auf dem KOFLER-Block bestimmt und sind korrigiert. Fehlergrenze bis 200° etwa $\pm 2^\circ$, darüber etwa $\pm 3^\circ$. Substanzproben zur Messung der spez. Drehung, zur Aufnahme der UV.- und IR.-Spektren wurden 1 Std. bei 0,02 Torr und $60-70^\circ$ und zur Analyse bei 0,01 Torr über P_2O_5 bei der angegebenen Zeit und Temperatur getrocknet. Übliche Aufarbeitung bedeutet: Eindampfen im Vakuum, Aufnehmen in Äther oder Chloroform-Äther-(1:3), Waschen mit 2-n. HCl (bei CrO_3 -Oxydationen mit 2-n. H_2SO_4), 2-n. Sodalösung und Wasser, Trocknen über Na_2SO_4 und Eindampfen. Alle Chromatogramme wurden nach der Durchlaufmethode³³⁾ mit neutralem Al_2O_3 der Aktivitätsstufe I der Firma M. WOELM, Eschwege, Deutschland, durchgeführt. Die Verhältniszahlen bei Lösungsmittelgemischen beziehen sich auf Volumteile. Nachweis von freiem CrO_3 bei Oxydationen nach SIGG *et al.*³⁴⁾. Im folgenden werden die nachstehenden Abkürzungen benützt: Al = Äthanol, An = Aceton, Be = Benzol, Chf = Chloroform, Me = Methanol, Pe = Petroläther, Pn = Pentan und W = Wasser.

1,2 α -Oxido-5 α -pregnan-dion-(3,20) (II) aus 5 α -Pregnen-(1)-dion-(3,20) (I).

Zu einer Lösung von 500 mg 5 α -Pregnen-(1)-dion-(3,20) (I) vom Smp. $204-206^\circ$ in 65 ml Dioxan (frisch über Na destilliert) wurden bei 22° unter kräftigem Rühren innerhalb 10 Min. gleichzeitig aus zwei Büretten 1,9 ml H_2O_2 (ca. 30-proz.) und 6,5 ml 4-proz. wässrige NaOH zutropft. Darauf wurde noch 6 Std. weiter gerührt und anschliessend mit 120 ml W versetzt. Das ausgefallte Rohprodukt wurde abgenutscht, in Chf-Ae-(1:3) gelöst, die Lösung mit W neutral gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingedampft. Es resultierten 511 mg farbloses Rohprodukt, das nach Umkristallisieren aus Me reines 1,2 α -Oxido-5 α -pregnan-dion-(3,20) (II) in Nadeln vom Smp. $214-216^\circ$ ergab. $[\alpha]_D^{25} = +187^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1,025 in Chf). UV.-Spektrum (in Alkohol): $\lambda_{max} = 290 m\mu$ (log $\epsilon = 1,87$). IR.-Spektrum (in CH_2Cl_2): Bande bei $5,87 \mu$ (C=O, 3- und 20-Keton). Zur Analyse 5 Std. bei 70° getrocknet.

$C_{21}H_{30}O_3$ (330,43) Ber. C 76,32 H 9,15% Gef. C 76,17 H 9,35%

Reduktion von 1,2 α -Oxido-5 α -pregnan-dion-(3,20) (II) mit $LiAlH_4$: 5 α -Pregnan-triol-(1 α , 3 β , 20 β) (V), 5 α -Pregnan-triol-(1 α , 3 α , 20 β) (VII), 5 α -Pregnan-triol-(1 α , 3 β , 20 α) (IX), 5 α -Pregnan-triol-(1 α , 3 α , 20 α) (III). 1,20 g 1,2 α -Oxido-5 α -pregnan-dion-(3,20) (II) vom Smp. $212-216^\circ$ wurden mit einer frisch bereiteten Lösung von 1,6 g $LiAlH_4$ ³⁵⁾ in 250 ml abs. Äther unter kräftigem Rühren während 3,5 Std. in einem SOXHLET-Apparat extrahiert. Nach Abkühlen der Reaktionsmischung auf 5° wurde das überschüssige $LiAlH_4$ mit 50 ml Eiswasser versetzt, 150 ml Chf zugegeben und mit 150 ml 2-n. H_2SO_4 das ausgefällte $Al(OH)_3$ gelöst. Die weitere übliche Aufarbeitung ergab 1,25 g kristallines Rohprodukt.

Chromatogramm 1. Das Rohprodukt (1,25 g) wurde an 36 g Al_2O_3 chromatographiert. Zum Nachwaschen jeder Fraktion dienten 125 ml Lösungsmittel. Die Fraktionen 1-6 (eluiert mit Be-Chf-(3:1) und (1:1)) gaben 53 mg amorphes Material; nicht näher untersucht.

Die Fraktionen 7-10 (334 mg, eluiert mit Be-Chf-(1:3)) gaben aus Me-Ae und An-Ae Kristallgemische vom Smp. $195-263^\circ$.

Die Fraktionen 11-17 (585 mg, eluiert mit Chf und Chf-Me-(99:1)) gaben aus Me-Ae und An-Ae Kristallgemische vom Smp. $207-233^\circ$.

Die Fraktionen 18 und 19 (262 mg, eluiert mit Chf-Me-(98:2) und (95:5)) gaben aus Me-Ae rohes 5 α -Pregnan-triol-(1 α , 3 β , 20 β) (V) vom Smp. $237-240^\circ$.

Fraktion 20 (eluiert mit Chf-Me-(4:1)) gab 14 mg amorphes Material; nicht näher untersucht.

Chromatogramm 2. Die gesamten Fraktionen 11-17 aus Chromatogramm 1, total 585 mg, wurden erneut an 17 g Al_2O_3 chromatographiert. Zum Nachwaschen jeder Fraktion dienten 60 ml Lösungsmittel.

³³⁾ T. REICHSTEIN & C. W. SHOPPEE, Disc. Farad. Soc. Nr. 7, 305 (1949).

³⁴⁾ H. P. SIGG, CH. TAMM & T. REICHSTEIN, Helv. 38, 1741 (1955).

³⁵⁾ Aus $AlBr_3$ - und LiH -Ampullen der Firma RIEDEL DE HAËN, Seelze, Deutschland.

Die Fraktionen 1–6 (eluiert mit Be-Chf-(3:1) und -(1:1)) gaben 6 mg amorphes Material; nicht näher untersucht.

Die Fraktionen 7–14 (215 mg, eluiert mit Be-Chf-(1:1) und (1:3)) gaben aus Me-Ae Kristallgemische vom Smp. 195–262°.

Die Fraktionen 15–18 (187 mg, eluiert mit Chf) gaben aus Me-Ae Kristallgemische vom Smp. 215–234°.

Die Fraktionen 19–21 (175 mg, eluiert mit Chf, Chf-Me-(99:1) und (95:5)) gaben aus Me-Ae rohes 5 α -Pregnan-triol-(1 α , 3 β , 20 β) (V) vom Smp. 233–238°.

Chromatogramm 3. 140 mg Kristallgemische der Fraktionen 15–18 und der Mutterlaugenrückstand der Fraktion 19 aus Chromatogramm 2 wurden nochmals an 6 g Al₂O₃ chromatographiert. Zum Nachwaschen jeder Fraktion dienten 20 ml Lösungsmittel.

Die Fraktionen 1–9 (eluiert mit Be-Chf-(3:1) und (1:1)) gaben 8 mg amorphes Material; nicht näher untersucht.

Die Fraktionen 10–15 (29 mg, eluiert mit Be-Chf-(1:3)) gaben aus Me-Ae Kristallgemische vom Smp. 202–266°.

Die Fraktionen 16–20 (37 mg, eluiert mit Be-Chf-(1:3) und Chf) gaben aus Me-Ae Kristallgemische vom Smp. 198–237°.

Die Fraktionen 21–23 (63 mg, eluiert mit Chf und Chf-Me-(99:1) und (95:5)) gaben aus Me-Ae rohes 5 α -Pregnan-triol-(1 α , 3 β , 20 β) (V) vom Smp. 236–240°.

Das durch die Chromatogramme 1–3 erhaltene rohe 5 α -Pregnan-triol-(1 α , 3 β , 20 β) (V) wurde vereinigt und ergab nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Me-Ae 340 mg reine Kristalle vom Smp. 238–239°.

Chromatogramm 4. Die Mutterlaugenrückstände obiger Kristallisation, total 175 mg, wurden an 5,2 g Al₂O₃ chromatographiert. Zum Nachwaschen jeder Fraktion dienten 18 ml Lösungsmittel.

Die Fraktionen 1–5 (eluiert mit Be-Chf-(1:1) und (1:3)) gaben 3 mg amorphes Material; nicht näher untersucht.

Die Fraktionen 6–10, 28 mg, eluiert mit Chf und Chf-Me-(99:1) gaben aus Me-Ae Kristallgemische vom Smp. 196–266°.

Die Fraktionen 11–13 (140 mg, eluiert mit Chf-Me-(95:5), (9:1) und (1:3)) gaben aus Me-Ae weitere 106 mg reines 5 α -Pregnan-triol-(1 α , 3 β , 20 β) (V) vom Smp. 237–239°.

Chromatogramm 5. Die Kristallgemische der Fraktionen 7–10 von Chromatogramm 1, der Fraktionen 7–14 von Chromatogramm 2, der Fraktionen 10–15 von Chromatogramm 3 und der Fraktionen 6–10 von Chromatogramm 4, insgesamt 614 mg Material, wurden an 18 g Al₂O₃ chromatographiert. Zum Nachwaschen jeder Fraktion dienten 60 ml Lösungsmittel.

Die Fraktionen 1–11 (eluiert mit Be und Be-Chf-(9:1) und (3:1)) gaben 10 mg amorphes Material; nicht näher untersucht.

Die Fraktionen 12 und 13 (41 mg, eluiert mit Be-Chf-(1:1)) gaben aus Me-Ae 12 mg rohes 5 α -Pregnan-triol-(1 α , 3 α , 20 α) (III) vom Smp. 238–241°.

Die Fraktionen 14–20 (225 mg, eluiert mit Be-Chf-(1:1) und (1:3)) gaben aus An-Ae Kristallgemische vom Smp. 190–249°.

Die Fraktionen 21–28 (340 mg, eluiert mit Be-Chf-(1:3), Chf und Chf-Me-(99:1) und (95:5)) gaben aus Me-Chf-Ae 134 mg rohes 5 α -Pregnan-triol-(1 α , 3 α , 20 β) (VII) vom Smp. 265–267°.

Chromatogramm 6. Die kristallinen Mutterlaugenrückstände der Fraktionen 12 und 13, die Fraktionen 14–20 sowie die Mutterlaugenrückstände der Fraktionen 22–27 und Fraktion 28 aus Chromatogramm 5, insgesamt 440 mg Material, wurden erneut an 15 g Al₂O₃ chromatographiert. Zum Nachwaschen jeder Fraktion dienten 45 ml Lösungsmittel.

Die Fraktionen 1–3 (eluiert mit Be-Chf-(3:1)) gaben 6 mg amorphes Material; nicht näher untersucht.

Die Fraktionen 4–6 (87 mg, eluiert mit Be-Chf-(1:1)) gaben aus Me-Ae weitere 38 mg rohes 5 α -Pregnan-triol-(1 α , 3 α , 20 α) (III) vom Smp. 235–239°.

Die Fraktionen 7–9 (96 mg, eluiert mit Be-Chf-(1:1) und (1:3)) enthielten die beiden Triole III und VII.

Die Fraktionen 10–17 (253 mg, eluiert mit Be-Chf-(1:3), Chf und Chf-Me-(99:1) enthalten die beiden Triole VII und IX.

Fraktion 18 (31 mg, eluiert mit Chf-Me-(95:5)) gab aus Me-Ae weitere 19 mg rohes 5 α -Pregnan-triol-(1 α , 3 β , 20 β) (V) vom Smp. 232–238°.

Chromatogramm 7. 80 mg Kristallgemische der 5 α -Pregnan-triole-(1 α , 3 α , 20 α) (III) und -(1 α , 3 α , 20 β) (VII), und zwar die Mutterlaugenrückstände von Fraktion 6–9 aus Chromatogramm 6, wurden an 2,5 g Al₂O₃ getrennt. Zum Nachwaschen jeder Fraktion dienten 8 ml Lösungsmittel.

Die Fraktionen 1–4 (2 mg, eluiert mit Be-Chf-(3:1)) waren amorph; nicht näher untersucht.

Die Fraktionen 5–10 (24 mg, eluiert mit Be-Chf-(1:1)) gaben aus Me-Ae weiteres rohes 5 α -Pregnan-triol-(1 α , 3 α , 20 α) (III), vom Smp. 235–238°.

Die Fraktionen 11–19 (63 mg, eluiert mit Be-Chf-(1:3) und Chf) gaben aus Me-Chf-Ae weitere 35 mg 5 α -Pregnan-triol-(1 α , 3 α , 20 β) (VII) vom Smp. 265–268°.

Chromatogramm 8. 255 mg Kristallgemische der 5 α -Pregnan-triole-(1 α , 3 α , 20 β) (VII) und -(1 α , 3 β , 20 α) (IX), und zwar die Fraktionen 10–17 aus Chromatogramm 6 und die Mutterlaugen der Fraktionen 11–19 aus Chromatogramm 7 wurden an 8 g Al₂O₃ chromatographiert. Sämtliche Fraktionen gaben aus An-Ae oder aus Me-Chf-Ae Kristallgemische vom Smp. ca. 196–261°.

Trennung der 5 α -Pregnan-triole-(1 α , 3 α , 20 β) (VII) und -(1 α , 3 β , 20 α) (IX) durch präparative Papierchromatographie³⁶. Sämtliche Kristallgemische aus Chromatogramm 8, insgesamt 236 mg, wurden auf etwa 90 Papierbogen WHATMAN Nr. 1 (19 cm breit), die mit Aceton-Formamid-(4:1) imprägniert waren, getrennt. Als mobile Phase diente Chf. Auf jedem Papierbogen wurden ca. 2,5 mg Substanz, gelöst in Chf, gesättigt mit Fmd, aufgetragen. Laufzeit ca. 2,5 Std. (auf Front) bei Zimmertemperatur. Die Teststreifen wurden 1 Std. bei 90° getrocknet, dann mit gesättigter SbCl₃-Lösung in Chf entwickelt. Die ausgeschnittenen, substanzhaltigen Papierzonen wurden im SOXHLET-Apparat mit Me extrahiert. Die Extrakte wurden im Vakuum bei 40° eingedampft, der Rückstand in Chf aufgenommen und zur Entfernung von Fmd mit W gewaschen. Die Chf-Auszüge gaben nach Trocknen mit Na₂SO₄ und Eindampfen im Vakuum 281 mg Rohprodukt I, welches das langsamere laufende 5 α -Pregnan-triol-(1 α , 3 β , 20 α) (IX) enthielt, und 194 mg Rohprodukt II, welches das schnellere laufende 5 α -Pregnan-triol-(1 α , 3 α , 20 β) (VII) enthielt. Zur weiteren Reinigung wurden die beiden Rohprodukte I und II wie üblich an Al₂O₃ grob chromatographiert.

Rohprodukt I lieferte aus An-Ae 106 mg reines 5 α -Pregnan-triol-(1 α , 3 β , 20 α) (IX) vom Smp. 214–216°.

Rohprodukt II ergab aus Me-Chf-Ae 47 mg reines 5 α -Pregnan-triol-(1 α , 3 α , 20 β) (VII) vom Smp. 265–268°.

Charakterisierung der vier epimeren 5 α -Pregnan-triole III, VII, IX und Δ .

Die durch die Chromatogramme 1–8 und die präparative Papierchromatographie erhaltenen rohen, aber einheitlichen Kristalle wurden durch Umkristallisieren weiter gereinigt:

1. 5 α -Pregnan-triol-(1 α , 3 α , 20 α) (III). 109 mg Rohkristalle gaben nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Me-Ae dünne Nadeln vom Smp. 239–241°; $[\alpha]_D^{21} = +41^\circ \pm 2^\circ$ (c = 0,782 in Me). Rf = 0,91 (System: Chf-Fmd). IR.-Spektrum (in Nujol): Bande bei 3,05 bis 3,15 μ (O–H). Zur Analyse 5 Std. bei 80° getrocknet.

C₂₁H₃₆O₃ (336,48) Ber. C 74,95 H 10,78% Gef. C 74,75 H 10,91%

1 α , 3 α , 20 α -Triacetox-5 α -pregnan (IV) aus III. 41 mg 5 α -Pregnan-triol-(1 α , 3 α , 20 α) (III) vom Smp. 234–239° wurden mit 5 ml absolutem Py und 4 ml Acetanhydrid 1 Std. unter Rückfluss (Ölbad 140–145°) erhitzt. Die übliche Aufarbeitung ergab 67 mg gelbes Öl, das an 2 g Al₂O₃ chromatographiert wurde. Zum Nachwaschen jeder Fraktion dienten 7 ml Lösungsmittel.

³⁶) Zur Methodik vgl. R. NEHER & A. v. ARX, Helv. **39**, 1664 (1956).

Die Fraktionen 6–16 (45 mg, eluiert mit Be-Pe-(1:1), Be und Be-Chf-(9:1)) ergaben aus Ae-Pe 26 mg Kristalle vom Smp. 149–156°; $[\alpha]_D^{25} = +45^\circ \pm 1,5^\circ$ ($c = 1,079$ in Chf). Zur Analyse 5 Std. bei 70° getrocknet.

$C_{27}H_{42}O_6$ (462,61) Ber. C 70,10 H 9,15% Gef. C 69,96 H 9,23%

2. *5 α -Pregnan-triol-(1 α ,3 α ,20 β)* (VII). 244 mg Rohkristalle lieferten nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Me-Chf-Ae dicke Prismen vom Smp. 267–268°, $[\alpha]_D^{25} = +40^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,786$ in Py). Rf = 0,94 (System: Chf-Fmd). IR.-Spektrum (in Nujol): Bande bei 3,10 μ (O–H). Zur Analyse 2 Std. bei 100° getrocknet.

$C_{27}H_{42}O_3$ (336,48) Ber. C 74,95 H 10,78% Gef. C 74,47 H 10,68%

1 α ,3 α ,20 β -Triacetoxy-5 α -pregnan (VIII) aus VII. 42 mg 5 α -Pregnan-triol-(1 α ,3 α ,20 β) (VII) vom Smp. 265–266° wurden mit 5 ml Py und 4 ml Acetanhydrid 1 Std. unter Rückfluss (Ölbad 140–145°) erhitzt. Die übliche Aufarbeitung ergab 64 mg gelbes Öl, das aus Me 47 mg Kristalle vom Smp. 179–200° gab. Nach viermaligem Umkristallisieren aus An-Pe dünne Blättchen vom Smp. 204–208°, $[\alpha]_D^{24} = +70^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,763$ in Chf). Zur Analyse 5 Std. bei 80° getrocknet.

$C_{27}H_{42}O_6$ (462,61) Ber. C 70,10 H 9,15% Gef. C 70,32 H 9,41%

3. *5 α -Pregnan-triol-(1 α ,3 β ,20 α)* (IX). 107 mg Rohkristalle gaben nach mehrmaligem Umkristallisieren aus An-Ae dünne Nadeln vom Smp. 215–216°, $[\alpha]_D^{20} = +21^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,948$ in Me). Rf = 0,63 (System: Chf-Fmd). IR.-Spektrum (in Nujol): Bande bei 2,95 bis 3,03 μ (O–H). Zur Analyse 5 Std. bei 80° getrocknet.

$C_{27}H_{42}O_3$ (336,48) Ber. C 74,95 H 10,78% Gef. C 74,96 H 10,95%

1 α ,3 β ,20 α -Triacetoxy-5 α -pregnan (X) aus IX. 18 mg 5 α -Pregnan-triol-(1 α ,3 β ,20 α) (IX) vom Smp. 213–215° wurden mit 2 ml Py und 1,5 ml Acetanhydrid 1 Std. unter Rückfluss (140–145°) erhitzt. Die übliche Aufarbeitung ergab 24 mg Öl, das auch durch Chromatographieren an Al_2O_3 nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte.

4. *5 α -Pregnan-triol-(1 α ,3 β ,20 β)* (V). 447 mg Rohkristalle gaben nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Me-Ae Nadeln vom Smp. 238–239°, $[\alpha]_D^{22} = +13^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,013$ in Me). Rf = 0,73 (System: Chf-Fmd). IR.-Spektrum (in Nujol): Bande bei 3,03–3,10 μ (O–H). Zur Analyse 5 Std. bei 100° getrocknet.

$C_{27}H_{42}O_3$ (336,48) Ber. C 74,95 H 10,78% Gef. C 75,01 H 10,85%

1 α ,3 β ,20 β -Triacetoxy-5 α -pregnan (VI) aus V. 49 mg 5 α -Pregnan-triol-(1 α ,3 β ,20 β) (V) vom Smp. 226–236° wurden mit 6 ml Py und 5 ml Acetanhydrid analog oben acetyliert und aufgearbeitet. Der Rückstand (68 mg) lieferte aus Me 45 mg Kristalle vom Smp. 170–178°. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Me dünne Blättchen vom Smp. 175–179°, die zwischen 140 und 155° unter plötzlichem Zerspringen die Kristallstruktur ändern. $[\alpha]_D^{21} = +37^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,894$ in Chf). Zur Analyse 5 Std. bei 70° getrocknet.

$C_{27}H_{42}O_6$ (462,61) Ber. C 70,10 H 9,15% Gef. C 70,20 H 9,48%

Partielle Acetylierung von 5 α -Pregnan-triol-(1 α ,3 β ,20 β) (V). – Versuch 1: Mit Eisessig und Acetanhydrid (10 Mol.) 2 Std. bei 60°. 107 mg 5 α -Pregnan-triol-(1 α ,3 β ,20 β) (V) vom Smp. 236–239° wurden mit 0,5 ml Eisessig (ca. 25 Mol.) und 0,3 ml Acetanhydrid (ca. 10 Mol.) 2 Std. im Ölbad auf 60° erwärmt und anschliessend 12 Std. bei 22° stehen gelassen. Die übliche Aufarbeitung gab 119 mg Rohprodukt, das an 4 g Al_2O_3 chromatographiert wurde. Zum Nachwaschen jeder Fraktion dienten 12 ml Lösungsmittel.

Die Fraktionen 8–14 (eluiert mit Be-Chf-(9:1)) gaben 32 mg farbloses Öl, das bis jetzt nicht kristallisierte. Es liegt praktisch reines 3 β ,20 β -Diacetoxy-5 α -pregnan-ol-(1 α) (XII) vor.

Die Fraktionen 15–19 (44 mg, eluiert mit Be-Chf-(1:1) und Chf) gaben aus An-Pe 16 mg Kristalle vom Smp. 167–169°. Nach Umkristallisation reines 20 β -Acetoxy-5 α -pregnan-diol-(1 α ,3 β) (XI) in Blättchen vom Smp. 170–171°, $[\alpha]_D^{20} = +0,2^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,863$ in Chf). IR.-Spektrum (in CH_2Cl_2): Banden bei 2,78 μ (O–H); 5,77 μ (C=O; Acetyl); 8,07 μ (C–O–CO–, Acetat).

Versuch 2: Nachacetylierung des rohen Acetylierungsgemisches von Versuch 1 mit Eisessig und Acetanhydrid (65 Mol.) 3 Std. bei 60°. 95 mg des rohen Acetylierungsgemisches

von Versuch 1, bestehend aus ca. 30% 20 β -Acetoxy-5 α -pregnan-diol-(1 α ,3 β) (XI), 35% 3 β ,20 β -Diacetoxy-5 α -pregnan-ol-(1 α) (XII) und 35% 5 α -Pregnan-triol-(1 α ,3 β ,20 β) (V), wurden mit 2 ml Eisessig (ca. 110 Mol.) und 2 ml Acetanhydrid (ca. 65 Mol.) 3 Std. im Ölbad auf 60° erwärmt. Die übliche Aufarbeitung gab 107 mg Rohprodukt, das an 4 g Al₂O₃ chromatographiert wurde. Zum Nachwaschen jeder Fraktion dienten 11 ml Lösungsmittel.

Die Fraktionen 1–3 (5 mg, eluiert mit Be-Chf-(95:5)) gaben aus Me Nadeln vom Smp. 172–180°, die die für das 1 α ,3 β ,20 β -Triacetoxy-5 α -pregnan (VI) typische Änderung der Kristallstruktur zwischen 140 und 155° zeigten.

Fraktion 4 (6 mg, eluiert mit Be-Chf-(9:1)) war ein Gemisch von Triacetat VI und Diacetat XII.

Die Fraktionen 5–10 (59 mg, eluiert mit Be-Chf-(9:1) und -(3:1)) enthielten amorphes, aber reines 3 β ,20 β -Diacetoxy-5 α -pregnan-ol-(1 α) (XII).

Die Fraktionen 14–16 (29 mg, eluiert mit Chf) gaben aus An-Pe 19 mg 20 β -Acetoxy-5 α -pregnan-diol-(1 α ,3 β) (XI) vom Smp. 168–170°.

Fraktion 17 (9 mg, eluiert mit Chf-Me-(4:1)) gab aus Me-Ae 5 mg rohes 5 α -Pregnan-triol-(1 α ,3 β ,20 β) (V) vom Smp. 231–237°.

Versuch 3: Mit Eisessig und Acetanhydrid (65 Mol.) 5 Std. bei 60°. 54 mg 5 α -Pregnan-triol-(1 α ,3 β ,20 β) (V) vom Smp. 237–239° wurden mit 1 ml Eisessig (ca. 110 Mol.) und 1 ml Acetanhydrid (ca. 65 Mol.) 5 Std. im Ölbad auf 60° erwärmt. Die übliche Aufarbeitung gab 74 mg Rohprodukt, das nach Chromatographieren an 3 g Al₂O₃ und Nachwaschen jeder Fraktion mit 7 ml Lösungsmittel Auftrennung in die folgenden Fraktionen gab:

Nr. 1–8 (eluiert mit Be, Be-Chf-(95:5) und -(9:1)) 1,2 mg amorphes Material; nicht näher untersucht.

Nr. 9–14 (eluiert mit Be-Chf-(3:1)) 35 mg amorphes 3 β ,20 β -Diacetoxy-5 α -pregnan-ol-(1 α) (XII).

Nr. 15–20 (eluiert mit Be-Chf-(1:1) und Chf) 24 mg 20 β -Acetoxy-5 α -pregnan-diol-(1 α ,3 β) (XI) vom Smp. 167–170°.

Nr. 21 (eluiert mit Chf-Me-(9:1)) 6 mg 5 α -Pregnan-triol-(1 α ,3 β ,20 β) (V) vom Smp. 236–239°.

Versuch 4: Mit Acetanhydrid und Pyridin 72 Std. bei 0°. 55 mg 5 α -Pregnan-triol-(1 α ,3 β ,20 β) (V) vom Smp. 238–239° wurden mit 1,1 ml Py (ca. 85 Mol.) und 0,8 ml Acetanhydrid (ca. 50 Mol.) 72 Std. bei 0° stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung gab 78 mg Rohprodukt, das an 2,5 g Al₂O₃ chromatographiert wurde. Zum Nachwaschen der Fraktionen dienten je 7 ml Lösungsmittel.

Die Fraktionen 1–7 (41 mg, eluiert mit Be-Chf-(95:5) und (9:1)) gaben 30 mg 1 α ,3 β ,20 β -Triacetoxy-5 α -pregnan (VI) vom Smp. 170–173°.

Die Fraktionen 8–15 (30 mg, eluiert mit Be-Chf-(9:1) und -(3:1)) waren amorphes 3 β ,20 β -Diacetoxy-5 α -pregnan-ol-(1 α) (XII).

Versuch 5: Mit Acetanhydrid und Pyridin 24 Std. bei 0°. 265 mg 5 α -Pregnan-triol-(1 α ,3 β ,20 β) vom Smp. 238–239° wurden mit 5,5 ml Py (ca. 85 Mol.) und 4 ml Acetanhydrid (ca. 50 Mol.) 24 Std. bei 0° stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung gab 360 mg Rohprodukt, das an 10 g Al₂O₃ chromatographiert wurde. Zum Nachwaschen jeder Fraktion dienten 35 ml Lösungsmittel.

Die Fraktionen 2–7 (85 mg, eluiert mit Be und Be-Chf-(95:5)) lieferten 53 mg 1 α ,3 β ,20 β -Triacetoxy-5 α -pregnan (VI) vom Smp. 167–172°.

Fraktion 8 (35 mg, eluiert mit Be-Chf-(95:5)) war ein Gemisch von Triacetat VI und Diacetat XII.

Die Fraktionen 9–16 (eluiert mit Be-Chf-(9:1) und -(3:1)) gaben 233 mg amorphes 3 β ,20 β -Diacetoxy-5 α -pregnan-ol-(1 α) (XII).

3 β ,20 β -Diacetoxy-5 α -pregnan-on-(1) (XVI) aus 3 β ,20 β -Diacetoxy-5 α -pregnan-ol-(1 α) (XII). Eine Lösung von 187 mg amorphem 3 β ,20 β -Diacetoxy-5 α -pregnan-ol-(1 α) (XII) in 7 ml oxydationsbeständigem Eisessig wurde mit insgesamt 2,37 ml 2-proz. CrO₃-Eisessig-Lösung (entspr. 1,6 O-Äquivalenten) versetzt. Nach 2 Std. war noch freies

CrO_3 nachweisbar. Nach Zerstörung des CrO_3 -Überschusses mit Me ergab die übliche Aufarbeitung 180 mg Öl, das aus An-Pe 151 mg Kristalle vom Smp. 157–161° lieferte. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Ae-Pe lange Blättchen vom Smp. 162–164°, $[\alpha]_D^{25} = +106^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,470$ in Chf). UV.-Spektrum (in Alkohol): $\lambda_{\text{max}} = 294 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 1,72$). IR.-Spektrum (in CS_2): Banden bei 5,75 und 5,79 μ (C=O, Acetyl); 5,85 μ (C=O, 1-Keton); 8,06 und 8,12 μ (C–O–CO–, Acetat). Zur Analyse 3 Std. bei 50° getrocknet.

$\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{O}_5$ (418,55) Ber. C 71,74 H 9,15% Gef. C 71,93 H 8,93%

20 β -Acetoxy-5 α -pregnen-(2)-on-(1) (XVII) aus 3 β ,20 β -Diacetoxy-5 α -pregnan-on-(1) (XVI). 117 mg 3 β ,20 β -Diacetoxy-5 α -pregnan-on-(1) (XVI) vom Smp. 161–164° wurden an 4 g Al_2O_3 wie üblich chromatographiert. Zum Nachwaschen jeder Fraktion dienten 12 ml Lösungsmittel. Die Fraktionen 2–13 (88 mg, eluiert mit Be-Pe (1:1), Be und Be-Chf (9:1)) gaben aus Me 77 mg Kristalle vom Smp. 188–190°. Nach Umkristallisieren dicke Stäbchen vom Smp. 189–191°, $[\alpha]_D^{25} = +143^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,889$ in Chf). UV.-Spektrum (in Alkohol): Maxima bei 244 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon = 3,91$); 330 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon = 1,70$). Zur Analyse 5 Std. bei 70° getrocknet.

$\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_3$ (358,50) Ber. C 77,05 H 9,56% Gef. C 77,07 H 9,50%

20 β -Hydroxy-5 α -pregnen-(2)-on-(1) (XIX) aus 20 β -Acetoxy-5 α -pregnen-(2)-on-(1) (XVII). Eine Lösung von 80 mg 20 β -Acetoxy-5 α -pregnen-(2)-on-(1) (XVII) vom Smp. 189–191° in 8 ml Me wurde mit 8 ml Me, das 10,5 Gewichtsprozent HCl enthält, versetzt und 46 Std. bei 22° stehengelassen. Nach Zugabe von 5 ml W wurde das Me im Vakuum entfernt, die wässrige Emulsion mit Ae ausgeschüttelt, die Ae-Auszüge mit W neutral gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Es resultierten 74 mg farbloses Öl, das auch nach Chromatographie an Al_2O_3 bisher nicht kristallisierte.

5 α -Pregnen-(2)-dion-(1,20) (XXII) aus 20 β -Hydroxy-5 α -pregnen-(2)-on-(1) (XIX). Eine Lösung von 74 mg rohem, amorphem 20 β -Hydroxy-5 α -pregnen-(2)-on-(1) (XIX) in 5 ml oxydationsbeständigem Eisessig wurde portionsweise mit insgesamt 1,18 ml 2-proz. CrO_3 -Eisessig-Lösung (entspr. 1,5-O-Äquival.) versetzt. Nach 2 Std. war noch freies CrO_3 nachweisbar. Nach Zugabe einiger Tropfen Me gab die übliche Aufarbeitung 74 mg kristallines Rohprodukt. Dieses wurde zur Reinigung in Be gelöst und durch eine 0,8 cm hohe Schicht Al_2O_3 filtriert. Das Eluat (67 mg) lieferte aus An-Pe 49 mg Kristalle vom Smp. 140–147°. Nach mehrmaligem Umkristallisieren lange Nadeln vom Smp. 145–147°, $[\alpha]_D^{25} = +233^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,007$ in Chf). UV.-Spektrum (in Alkohol): Maxima bei 226 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon = 3,89$); 286 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon = 1,82$); 335 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon = 1,75$). IR.-Spektrum (in CS_2): Banden bei 5,86 μ (20-Keton); 5,94 μ (Δ^2 -1-Keton).

$\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_2$ (314,45) Ber. C 80,21 H 9,62% Gef. C 79,93 H 9,67%

5 α -Pregnan-dion-(1,20) (XXIII) aus 5 α -Pregnen-(2)-dion-(1,20) (XXII). Eine Lösung von 20 mg 5 α -Pregnen-(2)-dion-(1,20) (XXII) vom Smp. 143–147° in 3,5 ml Feinsprit wurde in Gegenwart von 23 mg 10-proz. Pd-Kohle als Katalysator bei 23° hydriert. Nach 10 Min. waren 2,2 ml H_2 (entspr. ca. 1,5 Mol.) aufgenommen, worauf die Aufnahme praktisch beendet war. Nach 1 Std. wurde die Hydrierung abgebrochen, filtriert und eingedampft. Der Rückstand gab aus An 15 mg Kristalle vom Smp. 164–176°. Nach mehrmaligem Umkristallisieren Prismen vom Smp. 180–181°, $[\alpha]_D^{25} = +224^\circ \pm 5^\circ$ ($c = 0,441$ in Chf). UV.-Spektrum (in Alkohol): $\lambda_{\text{max}} = 287 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 1,93$). IR.-Spektrum (in CH_2Cl_2): Bande bei 5,88 μ (C=O, 1- und 20-Keton). Zur Analyse 3 Std. bei 50° getrocknet.

$\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_2$ (316,47) Ber. C 79,70 H 10,19% Gef. C 79,85 H 10,21%

Partielle Acetylierung von 5 α -Pregnan-triol-(1 α , 3 α , 20 β) (VII): 3 α , 20 β -Diacetoxy-5 α -pregnan-ol-(1 α) (XIV) und 20 β -Acetoxy-5 α -pregnan-diol-(1 α , 3 α) (XIII). 52 mg 5 α -Pregnan-triol-(1 α , 3 α , 20 β) (VII) vom Smp. 266° wurden mit 2,25 ml Py und 1,7 ml Acetanhydrid 43 Std. bei 0° stengelassen. Die übliche Aufarbeitung gab 80 mg Rohprodukt, das an 2,5 g Al_2O_3 chromatographiert wurde. Zum Nachwaschen jeder Fraktion dienten 8 ml Lösungsmittel.

Die Fraktionen 2–9 (23 mg, eluiert mit Be und Be-Chf-(95:5)) gaben aus Ae-Pn 17 mg Kristalle vom Smp. 152–153°. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Ae-Pn reines *3 α , 20 β -Diacetoxy-5 α -pregnan-ol-(1 α)* (XIV) in dünnen Nadeln vom Smp. 150–152°, $[\alpha]_D^{25} = +78^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,909$ in Chf). IR.-Spektrum (in CH_2Cl_2): Banden bei 2,79 μ (O–H); 5,79 μ (C=O, Acetyl); 8,07 μ (C–O–CO–Acetat). Zur Analyse kurz bei 150° und 0,01 Torr geschmolzen.

$\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{O}_5$ (420,57) Ber. C 71,39 H 9,59% Gef. C 71,52 H 9,67%

Die Fraktionen 10–13 (26 mg, eluiert mit Be-Chf-(9:1)) gaben aus Ae-Pn 17 mg Kristallgemisch vom Smp. 147–197°, wahrscheinlich bestehend aus *3 α , 20 β -Diacetoxy-5 α -pregnan-ol-(1 α)* (XIV) und einem isomeren Diacetylderivat (*1 α , 20 β -Diacetoxy-5 α -pregnan-ol-(3 α ?)*). Auch nach nochmaligem Chromatographieren war keine Trennung zu erzielen.

Die Fraktionen 17–20 (15 mg, eluiert mit Be-Chf-(1:1) und Chf) gaben aus An-Pe 13 mg Kristalle vom Smp. 178–180°. Nach mehrmaligem Umkristallisieren reines *20 β -Acetoxy-5 α -pregnan-diol-(1 α , 3 α)* (XIII) in dicken Prismen vom Smp. 179–181°, $[\alpha]_D^{25} = +52^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,956$ in Chf). IR.-Spektrum (in CH_2Cl_2): Banden bei 2,78 μ und 2,85 μ (O–H); 5,80 μ (C=O, Acetyl); 8,08 μ (C–O–CO–, Acetat). Zur Analyse 5 Std. bei 65° getrocknet.

$\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{O}_4$ (378,53) Ber. C 72,97 H 10,12% Gef. C 72,77 H 9,88%

20 β -Acetoxy-5 α -pregnen-(2)-on-(1) (XVII) aus *3 α , 20 β -Diacetoxy-5 α -pregnan-ol-(1 α)* (XIV). Eine Lösung von 11 mg *3 α , 20 β -Diacetoxy-5 α -pregnan-ol-(1 α)* (XIV) vom Smp. 149–152° in 0,8 ml Eisessig wurde mit 1,4 ml 2-proz. CrO_3 -Eisessig-Lösung (entspr. 1,6-O-Äquiv.) versetzt und bei 22° stehengelassen. Nach 2 Std. war noch freies CrO_3 nachweisbar. Nach Zusatz von Me ergab die übliche Aufarbeitung 12 mg Rohprodukt, das an 1 g Al_2O_3 chromatographiert wurde. Zum Nachwaschen jeder Fraktion dienten 4 ml Lösungsmittel. Die Fraktionen 8–13 (8,9 mg, eluiert mit Be-Chf-(9:1)) gaben nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Me 5,9 mg *20 β -Acetoxy-5 α -pregnen-(2)-on-(1)* (XVII) in dicken Nadeln vom Smp. 190–192°. UV.-Spektrum (in Alkohol): Maxima bei 225 m μ ($\log \epsilon = 3,98$); 331 m μ ($\log \epsilon = 1,90$). Misch-Smp. mit XVII, aus *3 β , 20 β -Diacetoxy-5 α -pregnan-ol-(1 α)* (XII) bereitet, war gleich.

Partielle Acetylierung von *5 α -Pregnan-triol-(1 α , 3 β , 20 α)* (IX): *3 β , 20 α -Diacetoxy-5 α -pregnan-ol-(1 α)* (XV). 56 mg *5 α -Pregnan-triol-(1 α , 3 β , 20 α)* (IX) vom Smp. 214–216° wurden mit 1,1 ml abs. Py und 0,8 ml Acetanhydrid 24 Std. bei 0° stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung ergab 72 mg Rohprodukt, das an 2,1 g Al_2O_3 chromatographiert wurde. Zum Nachwaschen jeder Fraktion dienten 7 ml Lösungsmittel.

Die Fraktionen 1–12 (12 mg, eluiert mit Pe-Be, Be und Be-Chf-(95:5)) waren amorphes *1 α , 3 β , 20 α -Triacetoxy-5 α -pregnan* (X).

Fraktion 13 (eluiert mit Be-Chf-(9:1)) gab 6 mg amorphes Gemisch von *1 α , 3 β , 20 α -Triacetoxy-5 α -pregnan* (X) und *3 β , 20 α -Diacetoxy-5 α -pregnan-ol-(1 α)* (XV).

Die Fraktionen 14–19 (46 mg, eluiert mit Be-Chf-(9:1) und -(3:1)) gaben aus An-Pe 29 mg Kristalle vom Smp. 217–218°. Nach Umkristallisieren aus An-Pe reines *3 β , 20 α -Diacetoxy-5 α -pregnan-ol-(1 α)* (XV) in dünnen Nadeln vom Smp. 216–218°, $[\alpha]_D^{26} = +5^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,739$ in Chf). IR.-Spektrum (in CH_2Cl_2): Banden bei 2,77 μ (O–H); 5,78 μ (C=O, Acetyl); 8,09 μ (C–O–CO–, Acetat). Zur Analyse 3 Std. bei 70° getrocknet.

$\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{O}_5$ (420,57) Ber. C 71,39 H 9,59% Gef. C 71,41 H 9,81%

***3 β , 20 α -Diacetoxy-5 α -pregnan-on-(1)* (XVIII) aus *3 β , 20 α -Diacetoxy-5 α -pregnan-ol-(1 α)* (XV).** Eine Lösung von 39 mg *3 β , 20 α -Diacetoxy-5 α -pregnan-ol-(1 α)* (XV) vom Smp. 216–218° in 2 ml Eisessig wurde mit 0,48 ml 2-proz. CrO_3 -Eisessig-Lösung (entspr. ca. 1,2 O-Äquiv.) bei 22° stehengelassen. Nach 2 Std. war noch freies CrO_3 nachweisbar. Nach Zugabe von Me lieferte die übliche Aufarbeitung 37 mg farbloses Öl. Aus An-Pe 24 mg regelmässige, quadratische oder rechteckige Blättchen, die einen Tripel-Smp. zeigten: 86–93°/117–118°, nach Erkalten und Wiedererstarren Smp. 143 bis 146°. Oft wird die mittlere Modifikation übersprungen und der Smp. 86–93°/138–139° erhalten, $[\alpha]_D^{26} = +75^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1,098$ in Chf). UV.-Spektrum (in Alkohol): $\lambda_{\max} = 295 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 1,67$). Zur Analyse kurz bei 14 Torr geschmolzen.

$\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{O}_5$ (418,55) Ber. C 71,74 H 9,15% Gef. C 71,98 H 9,11%

20 α -Acetoxy-5 α -pregnen-(2)-on-(1) (XXI) aus 3 β ,20 α -Diacetoxy-5 α -pregnan-on-(1) (XVIII). 34 mg 3 β ,20 α -Diacetoxy-5 α -pregnan-on-(1) (XVIII) vom Tripel-Smp. 85–95°/115–118°/136–139° wurden an 1,5 g Al₂O₃ wie üblich chromatographiert. Zum Nachwaschen jeder Fraktion dienten 5 ml Lösungsmittel. Die Fraktionen 2–10 (23 mg, eluiert mit Pe-Be-(1:1), Be und Be-Chf-(9:1)) gaben aus Ae-Pn 15 mg 20 α -Acetoxy-5 α -pregnen-(2)-on-(1) (XXI) in dünnen Nadeln vom Smp. 137–139°, der auch bei weiterem Kristallisieren konstant blieb, $[\alpha]_D^{26} = +119^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,158$ in Chf). UV-Spektrum (in Alkohol): Maxima bei 225 m μ ($\log \epsilon = 3,90$); 333 m μ ($\log \epsilon = 1,79$). Zur Analyse kurz im HV. geschmolzen.

C₂₃H₃₄O₃ (358,50) Ber. C 77,05 H 9,56% Gef. C 77,17 H 9,64%

20 α -Hydroxy-5 α -pregnen-(2)-on-(1) (XX) aus 20 α -Acetoxy-5 α -pregnen-(2)-on-(1) (XXI). 16 mg 20 α -Acetoxy-5 α -pregnen-(2)-on-(1) (XXI) vom Smp. 137–139° wurden mit 3 ml Me, das ca. 5 Gewichtsproz. HCl enthielt, 46 Std. bei 22° stehengelassen. Nach der wie oben bei XIX beschriebenen Aufarbeitung resultierten 15 mg Rohprodukt, das auch nach Chromatographie an Al₂O₃ bisher nicht kristallisierte.

5 α -Pregnen-(2)-dion-(1,20) (XXII) aus 20 α -Hydroxy-5 α -pregnen-(2)-on-(1) (XX). 14 mg amorphes 20 α -Hydroxy-5 α -pregnen-(2)-on-(1) (XX) wurden wie bei XXII beschrieben mit 2-proz. CrO₃-Eisessig-Lösung behandelt und aufgearbeitet. Es resultierten 13 mg Rohprodukt, das an 1 g Al₂O₃ chromatographiert wurde. Die mit Be und Be-Chf-(9:1) eluierten Fraktionen (8 mg) gaben aus An-Pe 6 mg Kristalle vom Smp. 145–150°. Nach Umkristallisieren reines 5 α -Pregnen-(2)-dion-(1,20) (XXII) in Nadeln vom Smp. 144–147°. Misch-Smp. mit XXII aus XIX bereitet, war gleich.

Cyclocarbonat (XXV) von Cholestan-diol-(1 α ,3 α) (XXIV). Eine Lösung von 153 mg Cholestan-diol-(1 α ,3 α) (XXIV) vom Smp. 210–212° in 8 ml abs. Py und 10 ml alkali- und wasserfreiem Chf³⁷⁾ wurde bei –15° mit 18 ml Toluol, das 20% Phosgen enthielt, versetzt, 1 Std. bei dieser Temperatur stehengelassen und anschliessend noch 2,5 Std. bei 22° geschüttelt. Nach Zerlegen mit Eis, Ausschütteln mit Chf-Ae, Waschen der Auszüge mit 2-n. Na₂CO₃ und W, Trocknen über Na₂SO₄ und Eindampfen wurden 188 mg braun gefärbtes Rohprodukt erhalten, das an 5 g Al₂O₃ chromatographiert wurde. Die mit Be-Chf-(95:5) eluierten Fraktionen (21 mg) gaben aus An-Pe 17 mg Kristalle vom Smp. 183–188°. Nach Umkristallisieren feine Nadeln vom Smp. 186–188°, $[\alpha]_D^{25} = +61^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,057$ in Chf). IR.-Spektrum (in CH₂Cl₂): Bande bei 5,75 μ (C=O, Carbonat). Zur Analyse 2 Std. bei 60° getrocknet.

C₂₈H₄₆O₃ (430,65) Ber. C 78,09 H 10,77% Gef. C 77,96 H 10,77%

Die weiteren mit Be-Chf-Gemischen eluierten Fraktionen (98 mg) gaben aus Ae-Al 77 mg Cholestan-diol-(1 α ,3 α) (XXIV) vom Smp. 210–212°. Misch-Smp. mit Ausgangsmaterial war gleich.

3 β -Hydroxy-5 α -pregnan-on-(20)-äthylenketal (XXVII) aus 3 β -Hydroxy-5 α -pregnan-on-(20) (XXVI). Von einer Mischung von 1,98 g 3 β -Hydroxy-5 α -pregnan-on-(20) (XXVI) vom Smp. 191–196°, 150 ml abs. Be und 4 ml abs. Äthylenglykol wurden zur Entfernung von Feuchtigkeitsspuren 50 ml Be abdestilliert. Nach Zugabe von 40 mg p-Toluolsulfonsäure wurde 8 Std. unter Rückfluss erhitzt und das entstehende W kontinuierlich abdestilliert. Nach dem Erkalten wurde mit 10 ml 2-n. Na₂CO₃ versetzt, die Be-Schicht abgetrennt, mit W gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt (2,23 g) lieferte aus An-Me 1,64 g Kristalle vom Smp. 171 bis 174°. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Me dünne Nadeln vom Smp. 172,5–175°, $[\alpha]_D^{25} = +26^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1,019$ in Chf). IR.-Spektrum (in CH₂Cl₂): Bande bei 2,76 μ (O–H). Zur Analyse 3 Std. bei 120° getrocknet.

C₂₃H₃₈O₃ (362,53) Ber. C 76,19 H 10,61% Gef. C 76,25 H 10,57%

5 α -Pregnan-dion-(3,20)-(20)-äthylenketal (XXIX) aus 3 β -Hydroxy-5 α -pregnan-on-(20)-äthylenketal (XXVII). Eine Lösung von 872 mg Hydroxy-Ketal (XXVII) vom Smp. 172,5–175° in 8 ml abs. Py wurde mit einer Suspension von

³⁷⁾ Bereitet nach G. WOHLLEBEN, Angew. Chem. **68**, 752 (1956).

Py-CrO₃-Komplex aus 0,87 g CrO₃ und 10 ml Py während 17 Std. nach der Methode von Poos *et al.*³⁰⁾ oxydiert. Das braune Reaktionsprodukt wurde mit 160 ml W versetzt und unter Zusatz einiger Tropfen n-Octylalkohol vorsichtig im Vakuum bei 60° eingedampft. Der Rückstand wurde wiederholt mit Essigester ausgekocht, filtriert, die Filtrate über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt (753 mg) gab aus An-Me 634 mg Kristalle vom Smp. 184–188°. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus An Blättchen vom Smp. 187–190°, $[\alpha]_D^{25} = +38^\circ \pm 1^\circ$ (c = 1,208 in Chf). IR.-Spektrum (in CH₂Cl₂): Bande bei 5,84 μ (C=O, Keton)³⁸⁾. Zur Analyse 3 Std. bei 100° getrocknet.

C₂₃H₃₆O₃ (360,52) Ber. C 76,62 H 10,07 O 13,31%
 Gef. „ 76,67 „ 10,16 „ 13,59%

5 α -Pregnan-dion-(3,20) (XXVIII) aus 5 α -Pregnan-dion-(3,20)-(20)-äthylenketal (XXIX). Eine Lösung von 69 mg 5 α -Pregnan-dion-(3,20)-(20)-äthylenketal (XXIX) in 10 ml 50-proz. Essigsäure wurde 1 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach üblicher Aufarbeitung resultierten 60 mg Rohprodukt, das aus An 48 mg Kristalle vom Smp. 193–200° gab. Nach Umkristallisieren aus An Blättchen vom Smp. 197–201°, $[\alpha]_D^{26} = +116^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1,266 in Chf). Misch-Smp. mit authentischem (aus 3 β -Hydroxy-5 α -pregnan-on-(20) (XXVI) durch Oxydation mit CrO₃-Eisessig) 5 α -pregnan-dion-(3,20) (XXVIII) war gleich.

Die Mikroanalysen verdanken wir unserem mikroanalytischen Laboratorium (Leitung E. THOMMEN).

Zusammenfassung

Das aus 5 α -Pregnen-(1)-dion-(3,20) (I) bereitete 1,2 α -Oxido-5 α -pregnan-dion-(3,20) (II) ergab bei der LiAlH₄-Reduktion ein Gemisch von vier isomeren 5 α -Pregnantriolen, nämlich 1 α ,3 α ,20 α -Triol III, 1 α ,3 β ,20 β -Triol V (Hauptprodukt), 1 α ,3 α ,20 β -Triol VII und das 1 α ,3 β ,20 α -Triol IX, das vollständig getrennt wurde. Die Konstitution aller vier Triole wurde aufgeklärt.

Das 1 α ,3 β ,20 β -Triol V wurde durch partielle Acetylierung des 3- und 20-Hydroxyls in XII und dieses durch CrO₃-Oxydation und Al₂O₃-Behandlung in 20 β -Acetoxy-5 α -pregnen-(2)-on-(1) (XVII) umgewandelt. Nach Abspalten der Acetylgruppe und CrO₃-Oxydation wurde 5 α -Pregnen-(2)-dion-(1,20) (XXII) erhalten. Durch analoge Reaktionen wurde auch das 1 α ,3 β ,20 α -Triol (IX) in XXII übergeführt.

Das 1 α ,3 α ,20 β -Triol VII ließ sich ebenfalls partiell acetylieren und mit XVII verknüpfen.

Die Konstitution des 1 α ,3 α ,20 β -Triols III ergibt sich somit *per exclusionem*.

Alle Triole wurden durch R_f-Werte im Papierchromatogramm charakterisiert.

5 α -Pregnen-(2)-dion-(1,20) (XXII) zeigte im CLAUBERG-Test am Kaninchen keinen gestagenen Effekt.

³⁸⁾ Für niedere Ketale geben E. D. BERGMANN & S. PINCHAS, *Rev. trav. chim.* **71**, 161 (1952), die Absorption der Ketalgruppe bei 1190–1158, 1143–1124, 1098–1063 und 1056–1038 cm⁻¹ an. S. BERNSTEIN, R. H. LENHARD & J. H. WILLIAMS, *J. org. Chemistry* **18**, 1166 (1953), finden die Absorption einer der C–O-Streckschwingungen bei 1098 bis 1090 cm⁻¹, z. B. 1098 cm⁻¹ für Δ^5 -Androsten-11 β -ol-3,17-dion-3,17-diäthylenketal. Die IR.-Spektren der hier vorliegenden 20-Ketale zeigten in diesem Bereich jedoch keine Banden.

Curriculum vitae

Am 15. August 1928 wurde ich, WOLFGANG SCHÜTT, in Kiel als zweiter Sohn des Drogisten Karl-Fr. Schütt und seiner Ehefrau Margarete, geb. Alexius, geboren. Nach dem Besuch der Volksschule trat ich 1939 in die Sexta der Kieler Gelehrtenschule (Humanistisches Gymnasium) ein, die ich besuchte, bis ich 1944 zum Militär eingezogen wurde. Nach Kriegsende begann im Herbst 1945 der Unterricht wieder, und am 11. März 1949 bestand ich an der oben erwähnten Schule die Reifeprüfung.

Im Herbst 1949 begann ich an der Christian-Albrechts-Universität in Kiel mit dem Chemiestudium und bestand im Sommer 1953 das Diplomchemikervorexamen. Im Herbst des gleichen Jahres immatrikulierte ich mich an der Universität Basel und bestand 1955 das Vorexamen in organischer Chemie sowie 1956 die Nebenfachexamina in physikalischer Chemie und Mineralogie. Im Sommer desselben Jahres begann ich auf Anregung und unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. T. Reichstein und Herrn PD Dr. Ch. Tamm mit der vorliegenden Dissertation, die Ostern 1958 beendet wurde. Das dritte Nebenfachexamen in Pharmakologie bestand ich im Juli 1958 bei Herrn Prof. Dr. K. Bucher.

Meine Ausbildung in Kiel verdanke ich folgenden Herren Professoren:

Prof. Grewe, Prof. Hahn, Prof. Juza, Prof. W. Klemm, Prof. Leonhard, Prof. Lochte-Holtgreven, Prof. Martin.

Folgenden Herren Professoren und Dozenten bin ich für meine Ausbildung in Basel dankbar:

Prof. M. Brenner, Prof. K. Bucher, Prof. H. Dahn, Prof. C. Grob, Prof. H. Erlenmeyer, Prof. W. Kuhn, Prof. T. Reichstein, PD Dr. Ch. Tamm, Prof. R. Wizinger.

